

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. H. B. Wuermeling

UNTERSUCHUNG ZUR VERTEILUNG
DER SERUMPARAOXONASE-AKTIVITÄT
BEI 181 NICHT VERWANDTEN VIETNAMESEN

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
JOHANNES T. OBERBAUER
aus
KITZINGEN

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. V. Becker
Referent: Prof. Dr.Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling
Tag der mündlichen Prüfung: 28.02.1983

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>EINFÜHRUNG IN DIE BIOCHEMISCHE PROBLEMATIK</u>	3
2. <u>PROBLEMSTELLUNG</u>	7
3. <u>VERSUCHSBEDINGUNGEN</u>	8
3.1. <u>PROBANDEN</u>	8
3.2. <u>GEWINNUNG UND AUFBEWAHRUNG DER SEREN</u>	8
3.3. <u>METHODIK</u>	8
4. <u>ERGEBNISSE</u>	11
5. <u>AUSWERTUNG</u>	20
5.1. <u>ALTERSSTRUKTUR DES UNTERSUCHTEN KOLLEKTIVS</u>	20
5.2. <u>DARSTELLUNG DER GESAMTAKTIVITÄT DER SERUMPARAOXONASE</u>	22
5.2.1. Prüfung eines Unterschieds zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht bezüglich der Gesamt- aktivität	25
5.2.2. Prüfung einer Abhängigkeit der Gesamtaktivität vom Alter	25
5.3. <u>ERMITTLUNG UND DARSTELLUNG DER DURCH EDTA HEMM- BAREN AKTIVITÄT DER SERUMPARAOXONASE</u>	27
5.3.1. Prüfung einer Abhängigkeit der Variablen EDTA hemmbare Aktivität und Gesamtaktivität	32
5.3.2. Prüfung einer Abhängigkeit der durch EDTA hemm- baren Aktivität vom Alter	32
6. <u>DISKUSSION</u>	34
Vergleich der Aktivitätsverteilung der unter- suchten Vietnamesen mit anderen asiatischen Kollektiven	
7. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	38
8. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	39

1. EINFÜHRUNG IN DIE BIOCHEMISCHE PROBLEMATIK

PARATHION (E 605 = O,O Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-thiophosphat) ist ein Insektizid aus der Reihe der organischen Phosphorsäureester (Alkylphosphate). Die Resorption von Parathion erfolgt sehr schnell sowohl per inhalationem als auch über den Gastrointestinaltrakt und sogar durch die intakte Haut. Nach der Aufnahme wird E 605 hauptsächlich in der Leber metabolisch umgewandelt. Der enzymatische Umbau ist in Abbildung 1 dargestellt.

Stoffwechsel von PARATHION im Warmblüter

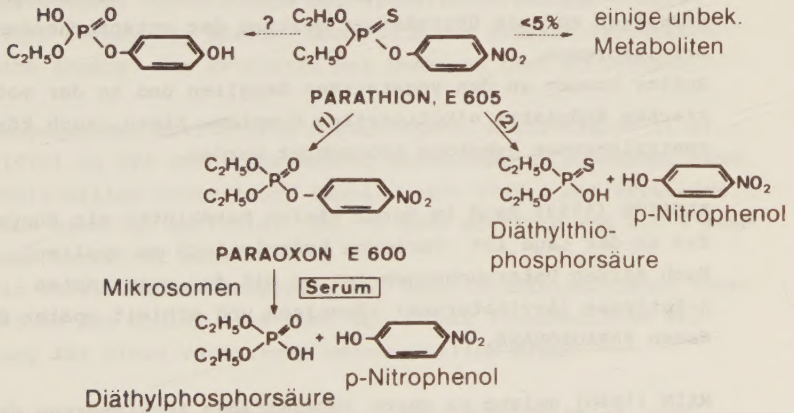


Abb. 1: Der Metabolismus von Parathion (E 605) in warmblütigen Lebewesen (nach POORE und NEAL, 1972)

Für die hohe akute Toxizität ist hierbei das stark wirksame PARAOXON (E 600) verantwortlich, das durch die Desulfurierungsreaktion aus Parathion entsteht.

Am synaptischen Spalt bewirkt Paraoxon (O,O Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-phosphat) eine nicht kompetitive, irreversible Hemmung der Acetylcholinesterase. Paraoxon tritt anstelle von Acetylcholin an den Rezeptor des Acetylcholinesterasemoleküls. Anschließend wird durch Phosphorylierung der esteratischen Seite das Enzym blockiert, wodurch der Abbau von Acetylcholin in Cholin und Essigsäure verhindert wird. In der Folge kommt es zu einer Anhäufung von freiem Acetylcholin und einer Dauerdepolarisation an den cholinergen Synapsen.

Die Symptome der akuten Paraoxonvergiftung resultieren als Ausdruck dieser überhöhten Acetylcholinkonzentration. An den parasympathischen Nervenendigungen treten muskarinartige Wirkungen auf mit übermäßiger Reizung der entsprechenden Erfolgsorgane.

Später kommen an den vegetativen Ganglien und an der motorischen Endplatte nikotinartige Symptome hinzu. Auch können zentralnervöse Symptome beobachtet werden.

ALDRIGE (1953) fand im Serum vieler Warmblüter ein Enzym, das in der Lage ist Paraoxon hydrolytisch zu spalten. Nach seinen Untersuchungen ist es mit der sogenannten A-Esterase (Arylesterase) identisch und erhielt später den Namen PARAOXONASE.

MAIN (1960) gelang es durch 350-385fache Anreicherung das E 600 hydrolysierende Enzym des Schafserums in 80-95 %iger Reinheit darzustellen.

ERDÖS und BOGGS (1961) wiesen schließlich auch im menschlichen Serum die Paraoxonase nach. Mit Hilfe eines photometrischen Tests konnte KRISCH (1968) die enzymatische Aktivität der Serumparaoxonase bestimmen.

Hinsichtlich der Paraoxonase-Aktivität unterschied er zwei sich überlagernde Gruppen von Normalpersonen mit niedriger und hoher Aktivität. Dies bewog ihn, die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß die Aktivitätsunterschiede beider Gruppen genetisch bedingt seien.

Nach GELDMACHER-v. MALLINCKRODT et al. (1973) ist die menschliche Serumparaoxonase ein Enzym mit hoher Substratspezifität, das schon auf geringe Veränderungen am Substratmolekül reagiert.

ZECH und ZÜRCHER (1974) untersuchten neben der Kinetik der Serumparaoxonase (Arylesterase) - von ihnen Phosphorylphosphatase genannt - die Aktivitätsverteilung von 619 Versuchspersonen und postulierten eine bimodale Häufigkeitsverteilung. Signifikante Geschlechtsunterschiede konnten nicht aufgezeigt werden, doch ZECH und ZÜRCHER vermuteten eine Abnahme der Aktivität bei Personen über 50 Jahren.

Demgegenüber ermittelten GELDMACHER-v. MALLINCKRODT et al. (1979) an 799 nicht verwandten westdeutschen Probanden eine dreigipflige Verteilung. Dabei wiesen 57,9 % der Probanden eine niedrige Aktivität, 36,1 % eine mittlere und 6,0 % eine hohe Aktivität auf.

Die statistische Auswertung und Familienuntersuchungen führten zu dem Schluß, daß zwei Allele mit intermediärem Erbgang für diese Verteilung verantwortlich sind.

Schon 1973 legten GELDMACHER-v. MALLINCKRODT et al. die Gruppengrenzen fest, mit 190 U/l als Grenze zwischen niedriger und mittlerer Aktivität und 350 U/l als Trennung zwischen mittlerer und hoher Aktivität.

PLAYFER et al. (1976) untersuchten die Serumparaoxonase

bei verschiedenen Volksgruppen und wiesen auf eine bimodale Aktivitätsverteilung bei britischen und indischen Kollektiven hin. Sie formulierten dabei zwei Allele auf einem autosomalen Chromosom mit einem dominanten und einem rezessiven Phänotyp.

Bei afrikanischen und asiatischen Probanden konnte PLAYFER et al. (1976) jedoch keine getrennten Phänotypen mit Sicherheit nachweisen.

Die Untersuchung eines japanischen Kollektivs durch OMURO (1980) zeigte eine Abweichung von der westdeutschen beziehungsweise britischen Verteilung. Es stellte sich ein sehr starker mittlerer Aktivitätsbereich dar, ähnlich wie PLAYFER et al. (1976) dies für Chinesen fanden, der an das Vorliegen mindestens eines weiteren Allels denken läßt.

Weitgehende Einigkeit besteht darin, daß anscheinend weder Geschlecht noch Blutgruppenzugehörigkeit (ABO- und rh/Rh-System), noch Alter der Probanden einen Einfluß auf die Serum-paraoxonase-Aktivität ausüben (PLAYFER et al., 1976 und GELDMACHER- v.MALLINCKRODT et al., 1979).

2. PROBLEMSTELLUNG

Die Untersuchungen von PLAYFER und GELDMACHER-v. MALLINCKRODT bei verschiedenen ethnischen Gruppen ließen es interessant erscheinen, weitere ausgewählte Volksgruppen auf die Verteilung der Serumparaoxonase-Aktivität hin zu prüfen. Dabei stellen die Vietnamesen ein geeignetes Untersuchungskollektiv dar, da bereits Verteilungskurven von anderen asiatischen Kollektiven vorliegen.

Nach der Rasseneinteilung der Mongoliden von EICKSTEDT (1934) lassen sich sowohl die bereits untersuchten Japaner (OMURO, 1980) und ein Teil der Chinesen (PLAYFER et al, 1976) als auch das hier erfaßte vietnamesische Kollektiv mit chinesischer und vietnamesischer Abstammung den Rassen der Siniden und Palämongoliden zuordnen.

Im folgenden analysiert die vorliegende Untersuchung die Verteilung der Gesamaktivität der Serumparaoxonase bei 181 nicht verwandten Vietnamesen.

Darüberhinaus wird untersucht, welche Verteilung der Teil der Serumparaoxonase bei dem gleichen vietnamesischen Kollektiv aufweist, der durch EDTA gehemmt werden kann.

3. VERSUCHSBEDINGUNGEN

3.1. PROBANDEN

Das untersuchte Kollektiv umfaßt 181 Einzelpersonen ohne verwandtschaftliche Beziehungen. Davon gehören 81 dem weiblichen und 100 dem männlichen Geschlecht an.

Es handelt sich um Personen aus Vietnam mit chinesischer oder vietnamesischer Abstammung, die 1979/80 in die Bundesrepublik einwanderten.

3.2. GEWINNUNG UND AUFBEWAHRUNG DER SEREN

Die Blutentnahme aus der Armvene fand im Rahmen der Erstuntersuchung der Einwanderer statt. Die Blutproben wurden teils vor, teils nach dem Abzentrifugieren versandt.

Der Transport erfolgte in Kühlboxen mit Temperaturen zwischen 2° und 4°C. Ein Teil der Seren wurde einige Tage gekühlt aufbewahrt und danach gleich die Paraoxonase-Aktivität bestimmt. Der andere Teil der Seren wurde auf -20°C tiefgefroren und erst am Tag vor der Messung aufgetaut.

Diese Behandlung kann ohne weiteres vorgenommen werden, da nach vergleichenden Untersuchungen von OMURO (1980) keine Änderung der Aktivität durch Einfrieren zu erwarten ist.

3.3. METHODIK

Die Untersuchung der Paraoxonase-Aktivität erfolgte nach der spektralphotometrischen Methode von KRISCH (1968), bei der das aus Paraoxon abgespaltene p-Nitrophenol gemessen wird.

A) Lösungen

- 0,1 ml Glyzin-NaOH Puffer pH 11,2
5,844 g NaCl und 7,507 g Glyzin in aqua dest lösen und auf 1 l auffüllen. Anschließend mit 0,1 n NaOH auf pH 11,2 einstellen.

- Trispuffer pH 8
12,114 g Tris (Tris-hydroxymethyl-amino-methan) in etwa 900 ml aqua dest auflösen und mit 0,1 n HCl auf pH 8,0 einstellen; anschließend mit aqua dest auf 1 l auffüllen.

- E 600-Stammlösung
($1,2 \cdot 10^{-2}$ m E 600 in 0,1 m Trispuffer)
0,26 ml E 600 mit Trispuffer auf 100 ml auffüllen und 10-15 min im Ultraschallbad lösen.

- E 600-Gebrauchslösung
E 600 Stammlösung 1 : 5 mit destiliertem Wasser verdünnen und 10 min. im Ultraschallbad lassen.

- Serumverdünnung
Serum 1 : 5 mit 0,9 %iger Kochsalzlösung verdünnen.

B) Ansatz

- in ein Reagenzglas werden pipettiert:
 - 3,3 ml Glyzin-NaOH-Puffer
 - 0,5 ml Serumverdünnung
 - 1,0 ml E 600 Gebrauchslösung
- Nachdem die einzelnen Lösungen im Wasserbad auf 25°C erwärmt wurden, wird der Ansatz in ein Reagenzglas pipettiert und mit einem Reagenzglasrüttler gemischt.

C) Messung

Die Extinktion wird bei 405 nm und $t = 25^{\circ}\text{C}$ 30 sec und 3 min nach dem Start der Reaktion am Photometer abgelesen. Die Extinktionsdifferenz 180 s - 30 s kommt zur Auswertung, wobei noch der unter entsprechenden Bedingungen gemessene Leerwert abgezogen wird (E 600 Hydrolyse im gleichen Milieu ohne Serum).

D) Berechnung

Zur Umrechnung der Extinktionsdifferenzen in nMol wird der molare Extinktionskoeffizient von p-Nitrophenol (in Glyzin-Natronlauge-Puffer pH 11,2) bei 405 nm = $18,05 \cdot 10^6 \text{ cm}^2 \cdot \text{Mol}^{-1}$ zugrunde gelegt.

10 nMol p-Nitrophenol gelöst in 1 ml hätten danach bei $d = 1 \text{ cm}$ und $\lambda = 405 \text{ nm}$ eine Extinktion von 0,1805.

Unter weiterer Berücksichtigung der Serumverdünnung (Umrechnung auf ml Serum durch Multiplikation mit 10), der Meßzeit (Umrechnung auf 1 min durch Division durch 2,5) und des Ansatzvolumens (=4,8 ml, Multiplikation mit 4,8) errechnet sich die Aktivität nach folgender Formel:

$$\begin{aligned} \text{Aktivität} &= \frac{E \cdot 10 \cdot 4,8 \cdot 10}{0,1805 \cdot 2,5} \\ &= E \cdot 1063 \text{ (U/l)} \end{aligned}$$

4. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Aktivitätsbestimmung der Serumparaoxonase nach KRISCH (1968) bei allen 181 Vietnamesen sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Jedem Probanden, dargestellt durch eine fortlaufende Nummer, ist Alter, Geschlecht und die gemessene Aktivität zugeordnet.

Eine synoptische Zusammenfassung der Variablen Serumparaoxonase-Aktivität und Alter mit dem dazugehörigen statistischen Parameter wie Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum enthält Tabelle 2.

Tabelle 1

Aktivität der Serumparaoxonase bei 181 vietnamesischen Probanden.

(w = weiblich, m = männlich)

Proband	Alter in Jahren	Geschlecht	Aktivität in U/l
1	18	w	190,3
2	22	w	299,3
3	27	w	287,5
4	27	m	309,2
5	24	w	219,3
6	17	m	228,5
7	26	m	326,6
8	20	m	293,4
9	20	m	317,1
10	19	m	232,7

Proband	Alter in Jahren	Geschlecht	Aktivität in U/l
11	20	m	203,3
12	71	m	218,9
13	54	w	248,7
14	18	w	186,5
15	19	m	199,8
16	23	m	162,6
17	22	m	146,7
18	16	m	86,6
19	31	m	192,3
20	26	m	169,6
21	57	w	154,7
22	24	m	52,1
23	23	m	55,9
24	76	w	157,3
25	21	w	288,6
26	21	w	150,4
27	26	m	152,6
28	53	m	189,2
29	45	w	71,2
30	42	w	228,0
31	43	m	155,7
32	41	w	232,8
33	69	w	225,7
34	20	w	239,2

Proband	Alter in Jahren	Geschlecht	Aktivität in U/1
35	26	m	258,9
36	20	w	158,4
37	27	m	82,1
38	19	m	196,1
39	19	m	153,7
40	48	m	191,3
41	20	m	258,3
42	24	m	184,6
43	18	m	332,7
44	35	m	291,7
45	28	w	271,4
46	22	m	214,7
47	24	w	233,9
48	56	m	222,2
49	42	m	232,3
50	32	w	239,2
51	17	w	279,2
52	68	w	242,7
53	67	m	211,2
54	60	m	152,1
55	63	w	182,3
56	25	w	324,7
57	63	w	300,7

Proband	Alter in Jahren	Geschlecht	Aktivität in U/l
58	41	w	282,7
59	45	w	181,8
60	50	m	159,1
61	51	m	143,1
62	61	m	104,7
63	45	w	305,0
64	38	w	166,5
65	32	m	65,1
66	32	w	455,2
67	26	m	63,0
68	23	w	388,6
69	17	m	275,3
70	22	m	185,0
71	42	w	264,0
72	26	m	152,6
73	79	w	130,0
74	98	m	289,8
75	21	m	199,7
76	24	w	309,6
77	20	w	66,4
78	30	m	154,1
79	23	m	270,0
80	27	w	145,2

Proband	Alter in Jahren	Geschlecht	Aktivität in U/l
81	17	w	233,5
82	47	m	189,4
83	39	w	255,2
84	57	m	176,1
85	61	w	161,7
86	46	m	199,2
87	32	w	159,4
88	60	m	52,7
89	66	w	78,6
90	59	m	180,1
91	53	w	246,9
92	63	m	106,6
93	55	w	166,9
94	40	m	262,0
95	45	w	155,6
96	35	m	209,8
97	31	w	251,9
98	20	w	597,0
99	22	w	171,8
100	33	m	171,2
101	32	w	132,9
102	69	w	327,0
103	15	w	369,2

Proband	Alter in Jahren	Geschlecht	Aktivität in U/l
104	26	w	168,6
105	27	m	283,4
106	23	w	234,9
107	23	m	61,7
108	64	w	186,6
109	24	m	214,7
110	19	m	63,0
111	24	m	405,4
112	30	m	452,8
113	27	m	199,8
114	24	w	243,4
115	38	m	328,5
116	33	m	300,3
117	32	m	279,0
118	31	w	303,5
119	30	w	118,5
120	30	m	266,3
121	29	w	81,8
122	28	w	222,2
123	28	w	377,4
124	28	m	210,5
125	28	m	143,0
126	27	m	441,1

Proband	Alter in Jahren	Geschlecht	Aktivität in U/1
127	27	m	244,5
128	27	m	144,6
129	26	w	274,2
130	26	w	108,9
131	26	m	112,9
132	25	w	219,0
133	25	m	104,2
134	25	m	35,1
135	24	w	334,3
136	24	m	136,1
137	24	w	144,0
138	24	m	357,2
139	24	w	264,7
140	24	m	150,4
141	24	m	104,8
142	23	w	206,2
143	23	m	228,5
144	23	w	169,5
145	23	m	203,0
146	23	m	91,4
147	22	m	180,2
148	22	w	74,9
149	22	m	101,0
150	21	w	110,0

Proband	Alter in Jahren	Geschlecht	Aktivität in U/l
151	11	m	139,5
152	18	m	340,5
153	26	m	204,1
154	28	m	81,4
155	27	w	214,7
156	56	w	208,4
157	14	m	151,0
158	17	m	197,2
159	24	m	170,5
160	20	m	460,3
161	39	m	354,0
162	58	w	251,6
163	28	w	203,7
164	61	w	267,5
165	59	w	183,5
166	26	m	204,1
167	50	w	86,8
168	45	m	156,9
169	41	w	251,0
170	58	m	217,5
171	49	w	150,9
172	41	m	135,7
173	39	w	231,7

Proband	Alter in Jahren	Geschlecht	Aktivität in U/l
174	52	m	96,4
175	33	w	87,8
176	65	m	236,7
177	50	w	86,8
178	55	m	243,0
179	51	w	199,1
180	48	m	97,8
181	39	w	284,9

Tabelle 2

Verteilungsparameter für die Paraoxonase-Aktivität und das Alter des vietnamesischen Kollektivs. (m = männlich, w = weiblich)

Variable	Gruppe	Fall- zahl	Minimum	Maximum	Mittel- wert	Standard- abweichung
Alter in Jahren		181	11	98	34,5	16,13
	m	100	11	98	32,5	15,54
	w	81	15	79	37,1	16,56
Gesamt- aktivität in U/l		181	35,1	597,0	207,62	90,85
	m	100	35,1	460,3	199,23	90,93
	w	81	66,4	597,0	217,97	90,23

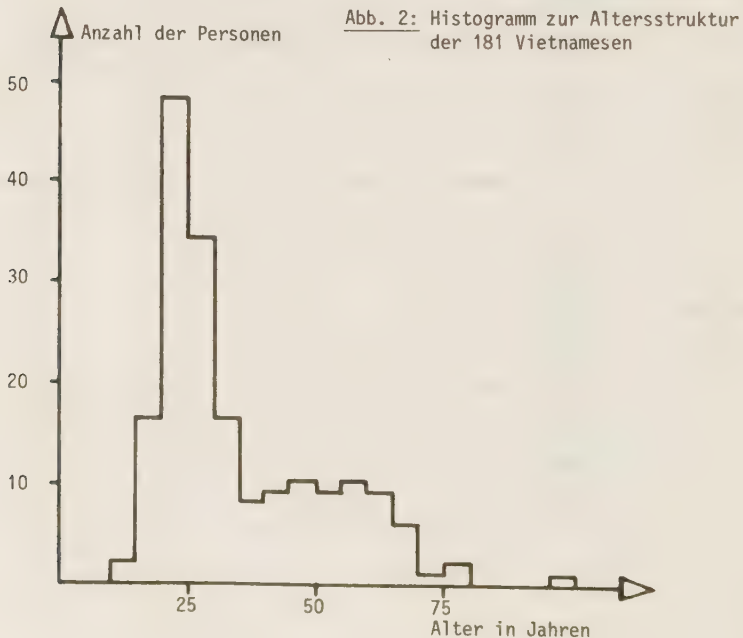
5. AUSWERTUNG

5.1. ALTERSSTRUKTUR DES UNTERSUCHTEN KOLLEKTIVS

Bei der Untersuchung der 181 Vietnamesen wurden Kinder und Erwachsene im Alter von 11 bis 98 Jahren erfaßt. Das Durchschnittsalter errechnet sich auf 34,5 Jahre. Das der weiblichen Probanden liegt dabei im Mittel bei 37,1 Jahren, das der männlichen etwas niedriger bei 32,5 Jahren.

Die Altersstruktur des vietnamesischen Kollektivs einschließlich einer Differenzierung nach dem Geschlecht mittels Einteilung in Altersklassen mit einer Klassengröße von 5 Jahren ist in Tabelle 3 wiedergegeben.

Das dazugehörige Histogramm findet sich in Abbildung 2.



Deutlich läßt sich anhand des Histogramms erkennen, daß der größte Teil der Probanden zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 15 und 35 Jahren alt war.

Tabelle 3

Darstellung des untersuchten Kollektivs im Hinblick auf Alter und Geschlecht mittels Einteilung in Altersklassen

Altersklassen in Jahren	Individuen männl.Geschl.	Individuen weibl.Geschl.	Summe
unter 10	0	0	0
10 bis unter 15	2	0	2
15 bis unter 20	11	5	16
20 bis unter 25	28	20	48
25 bis unter 30	21	13	34
30 bis unter 35	8	8	16
35 bis unter 40	4	4	8
40 bis unter 45	4	5	9
45 bis unter 50	5	5	10
50 bis unter 55	4	5	9
55 bis unter 60	5	5	10
60 bis unter 65	4	5	9
65 bis unter 70	2	4	6
70 bis unter 75	1	0	1
75 bis unter 80	0	2	2
80 bis unter 95	0	0	0
95 bis unter 100	1	0	1
Summe:	100	81	181

=====

5.2. DARSTELLUNG DER GESAMTAKTIVITÄT DER SERUMPARAOXONASE

Die Bestimmung der Gesamtaktivität der Serumparaoxonase zeigt ein Verteilungsspektrum von 35,1 U/l bis 597,0 U/l. Dieser letzte Wert ist auffallend hoch. Die Aktivität dieser 20 Jahre alten Probandin liegt um ca. 140 U/l höher als der nächst niedrigere Wert.

Im Durchschnitt beträgt die Serumparaoxonase-Aktivität aller 181 Probanden 207,61 U/l.

Die Aktivitätswerte sind in Gruppen zu 20 U/l Klassenbreite angeordnet und in Tabelle 4 dargestellt. Zusätzlich enthält die Tabelle eine Aufschlüsselung nach dem Geschlecht.

In der Abbildung 3 finden sich die zugehörigen Histogramme, wobei die gleiche Klasseneinteilung wie in Tabelle 4 verwendet wird.

Die Verteilung der Gesamtaktivität zeigt einen mittleren Aktivitätsbereich zwischen 140 und 300 U/l mit einem Maximum bei etwa 150 U/l. Auffällig ist der deutliche Einschnitt bei ca. 170 U/l. Die Gruppe mit niedriger Aktivität zwischen 60 und 120 U/l erscheint dagegen nur schwach mit einigen wenigen Probanden repräsentiert.

Nur eine sehr geringe Anzahl von Personen findet sich im Bereich der hohen Aktivitäten bis 597,0 U/l.

Tabelle 4

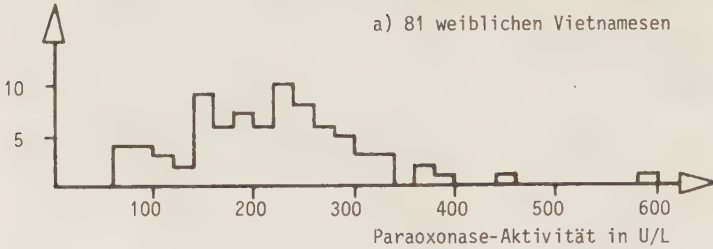
Darstellung der Verteilung der Gesamtaktivität der Serumparaoxonase bei 181 Vietnamesen. (w = weiblich, m = männlich)

Aktivität in U/l	Absolute Häufigkeit		
	w	m	Gesamt
0 bis unter 20	0	0	0
20 bis unter 40	0	1	1
40 bis unter 60	0	3	3
60 bis unter 80	4	4	8
80 bis unter 100	4	6	10
100 bis unter 120	3	6	9
120 bis unter 140	2	3	5
140 bis unter 160	9	14	23
160 bis unter 180	6	5	11
180 bis unter 200	7	14	21
200 bis unter 220	6	11	17
220 bis unter 240	10	6	16
240 bis unter 260	8	4	12
260 bis unter 280	6	5	11
280 bis unter 300	5	4	9
300 bis unter 320	3	4	7
320 bis unter 340	3	3	6
340 bis unter 360	0	3	3
360 bis unter 380	2	0	2
380 bis unter 400	1	0	1
400 bis unter 420	0	1	1
420 bis unter 440	0	0	0
440 bis unter 460	1	2	3
460 bis unter 480	0	1	1
480 bis unter 500	0	0	0
500 bis unter 520	0	0	0
520 bis unter 540	0	0	0
540 bis unter 560	0	0	0
560 bis unter 580	0	0	0
580 bis unter 600	1	0	1
Summe	81	100	181

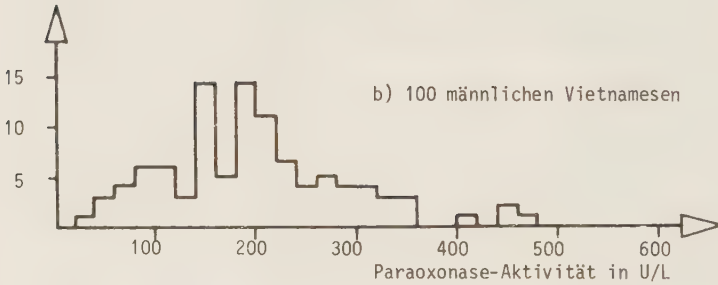
Abb. 3: Histogramme zur Verteilung der
Gesamtaktivität der Serumparaoxonase
bei

Anzahl der Personen

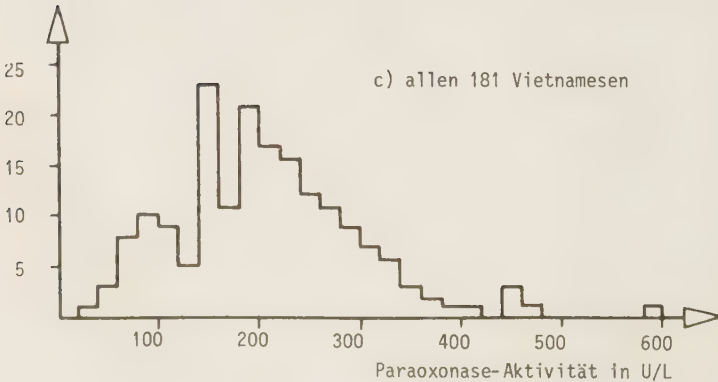
a) 81 weiblichen Vietnamesen



b) 100 männlichen Vietnamesen



c) allen 181 Vietnamesen



5.2.1. Prüfung eines Unterschieds zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht bezüglich der Gesamtaktivität

Die statistische Prüfung zum Vergleich zweier unverbundener Stichproben wird mit Hilfe des WILCOXON-MANN-WHITNEY-Test durchgeführt.

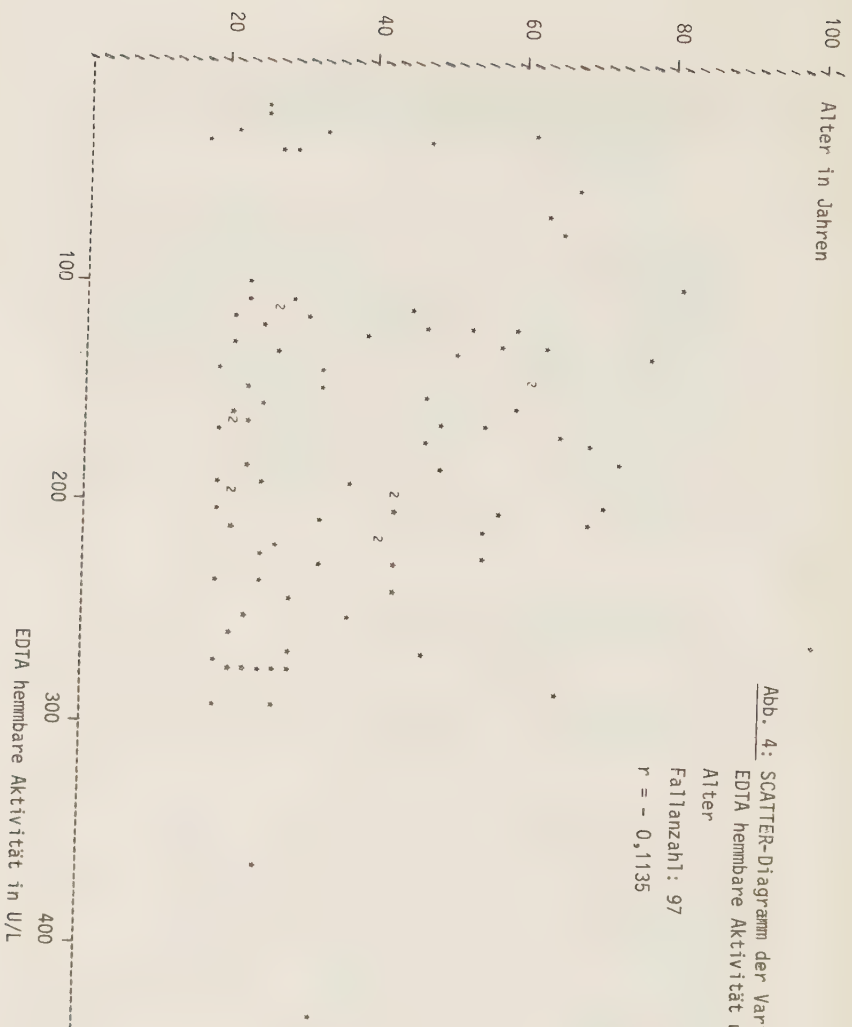
Die korrigierte Testgröße berechnet sich hierbei zu $T = -1,59$ und weist auf keinen signifikanten Unterschied zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht bezüglich der Verteilung der Variablen Gesamtaktivität hin.

Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit allen bisherigen Untersuchungen (vgl. ZECH und ZÜRCHER, 1974; PLAYFER, 1976; GELDMACHER-v. MALLINCKRODT et al., 1979).

5.2.2. Prüfung einer Abhängigkeit der Gesamtaktivität vom Alter

Es handelt sich bei diesem Verfahren um die Prüfung einer linearen Abhängigkeit der Variablen Gesamtaktivität und Alter.

Der berechnete Korrelationskoeffizient ($r = -0,0866$) beider Variablen ist nicht signifikant von Null verschieden. Aufgrund der Stichprobenwerte von $n = 181$ kann auf keine Abhängigkeit zwischen Gesamtaktivität und Alter geschlossen werden, wie auch die graphische Darstellung (Abb. 4) zeigt. Dieses Ergebnis bestätigt frühere Untersuchungen von PLAYFER et al. (1976) und GELDMACHER-v. MALLINCKRODT et al. (1979), obwohl ZECH und ZÜRCHER (1974) eine Abnahme der Serumparaoxonase-Aktivität bei Personen über 50 Jahre vermuteten.



5.3. ERMITTLUNG UND DARSTELLUNG DER DURCH EDTA HEMMBAREN AKTIVITÄT DER SERUMPARAOXONASE

ERDÖS und BOGGS (1961) fanden nach Zugabe von EDTA im menschlichen Serum eine Hemmung der Aktivität des Paraoxon spaltenden Enzyms.

Hinsichtlich der gefundenen Restaktivität nach Hemmung mit EDTA glaubten sie zwei unterschiedliche Paraoxonasen im menschlichen Serum unterscheiden zu müssen.

Ein Enzym ist durch EDTA hemmbar, das andere ist gegen EDTA-Zugabe unempfindlich.

Auch SKRINJARIC-SPOLJAR et al. (1968) bestätigten nach Untersuchungen der menschlichen Cohn-Fraktion IV-I und V die Annahme, daß mehr als ein Enzym für die Hydrolyse von Paraoxon verantwortlich ist.

Eine lineare Korrelation zwischen der Serumparaoxonaseausgangs- und der nach EDTA-Hemmung verbleibenden Restaktivität konnten weder OMURO (1980) bei 35 Japanern noch HIERONYMUS (1981) bei 162 Vietnamesen feststellen.

Bei 97 Seren (Proband. 1 - 97, Tab. 1) des hier erfaßten Kollektivs wurde deshalb von MENHOFER zusätzlich die Aktivität nach Hemmung mit EDTA untersucht. Anhand dieser Werte konnte nun die durch EDTA hemmbare Aktivität bestimmt werden.

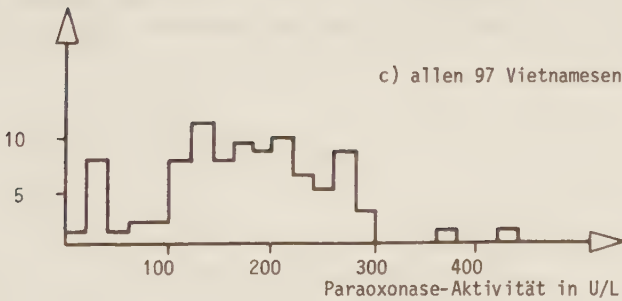
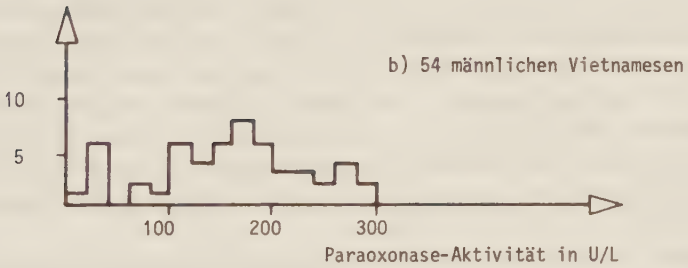
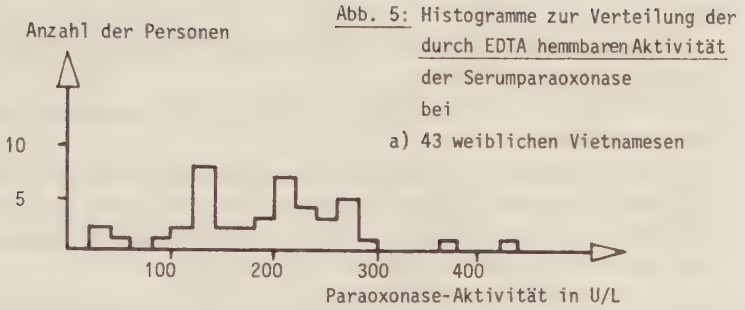
Die durch EDTA hemmbare Aktivität der Serumparaoxonase errechnet sich durch Subtraktion der Restaktivität nach Hemmung mit EDTA von der Gesamtaktivität. Jedem der 97 untersuchten Personen kann somit ein eigener Wert von EDTA hemmbarer Aktivität zugeordnet werden.

Die Durchschnittsberechnung des erfaßten Kollektivs ergibt einen Mittelwert bei 172,11 U/l.

Tabelle 5

Darstellung der Verteilung der durch EDTA hemmbaren Aktivität von Serumparaoxonase bei 97 Vietnamesen. (w = weiblich, m = männlich)

Aktivität in U/l	Absolute Häufigkeit		
	w	m	Gesamt
0 bis unter 20	0	1	1
20 bis unter 40	2	6	8
40 bis unter 60	1	0	1
60 bis unter 80	0	2	2
80 bis unter 100	1	1	2
100 bis unter 120	2	6	8
120 bis unter 140	8	4	12
140 bis unter 160	2	6	8
160 bis unter 180	2	8	10
180 bis unter 200	3	6	9
200 bis unter 220	7	3	10
220 bis unter 240	4	3	7
240 bis unter 260	3	2	5
260 bis unter 280	5	4	9
280 bis unter 300	1	2	3
300 bis unter 320	0	0	0
320 bis unter 340	0	0	0
340 bis unter 360	0	0	0
360 bis unter 380	1	0	1
380 bis unter 400	0	0	0
400 bis unter 420	0	0	0
420 bis unter 440	1	0	1
Summe	43	54	97



Dabei treten Werte von minimal 19,8 U/l und maximal 432,3 U/l auf.

In Tabelle 5 sind die Aktivitätswerte in Gruppen zu 20 U/l Klassenbreite gegliedert.

Die Einteilung enthält zusätzlich eine Differenzierung nach dem Geschlecht.

Die entsprechenden Histogramme in Abbildung 5 sind nach der gleichen Klasseneinteilung angeordnet und weisen auf keinen signifikanten Geschlechtsunterschied bezüglich der Verteilung der durch EDTA hemmbaren Aktivität hin.

Der durchgeführte Wilcoxon-Rang-Test sichert dabei dieses Ergebnis.

Das Verteilungsbild der durch EDTA hemmbaren Aktivität zeigt eine starke Ähnlichkeit mit dem Histogramm der Gesamtaktivität. Dies ist darauf zurückzuführen, daß der Betrag der durch EDTA nicht hemmbaren Aktivität (Restaktivität) im Vergleich zur Gesamtaktivität relativ konstant sehr niedrig liegt. Die von MENHOFER ermittelten Werte der Restaktivität bewegen sich ausschließlich zwischen 7 und 53 U/l. Wird nun die Differenz aus Gesamt- und Restaktivität gebildet, so zeigt das Ergebnis nur eine sehr geringe Abweichung von der Gesamtaktivität.

Folglich kann auch auf einen Zusammenhang zwischen Gesamtaktivität und der durch EDTA hemmbaren Aktivität geschlossen werden, da die nach Hemmung mit EDTA verbleibende Restaktivität praktisch keinen Einfluß auf die Gesamtaktivität nimmt (vgl. Abb. 6).

EDTA hemmbare Aktivität
in U/L

400

300

200

100

100

200

300

400

Gesamtaktivität in U/L

Abb. 6: SCATTER-Diagramm der Variablen
Gesamtaktivität und
EDTA hemmbare Aktivität
Fallanzahl: 97
 $r = + 0,9919$

5.3.1. Prüfung einer Abhängigkeit der Variablen EDTA hemmbare Aktivität und Gesamtaktivität

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten von $r = + 0,9919$ der Variablen Gesamtaktivität und EDTA hemmbare Aktivität erweist sich als signifikant von Null verschieden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 1 \%$.

Bei der Anzahl von 97 Wertepaaren ist hier mit einer positiven und sehr hohen Korrelation beider Variablen zu rechnen. Die lineare Abhängigkeit zwischen Gesamtaktivität und EDTA hemmbare Aktivität läßt sich deutlich auf dem Scatter-Diagramm in Abbildung 6 erkennen.

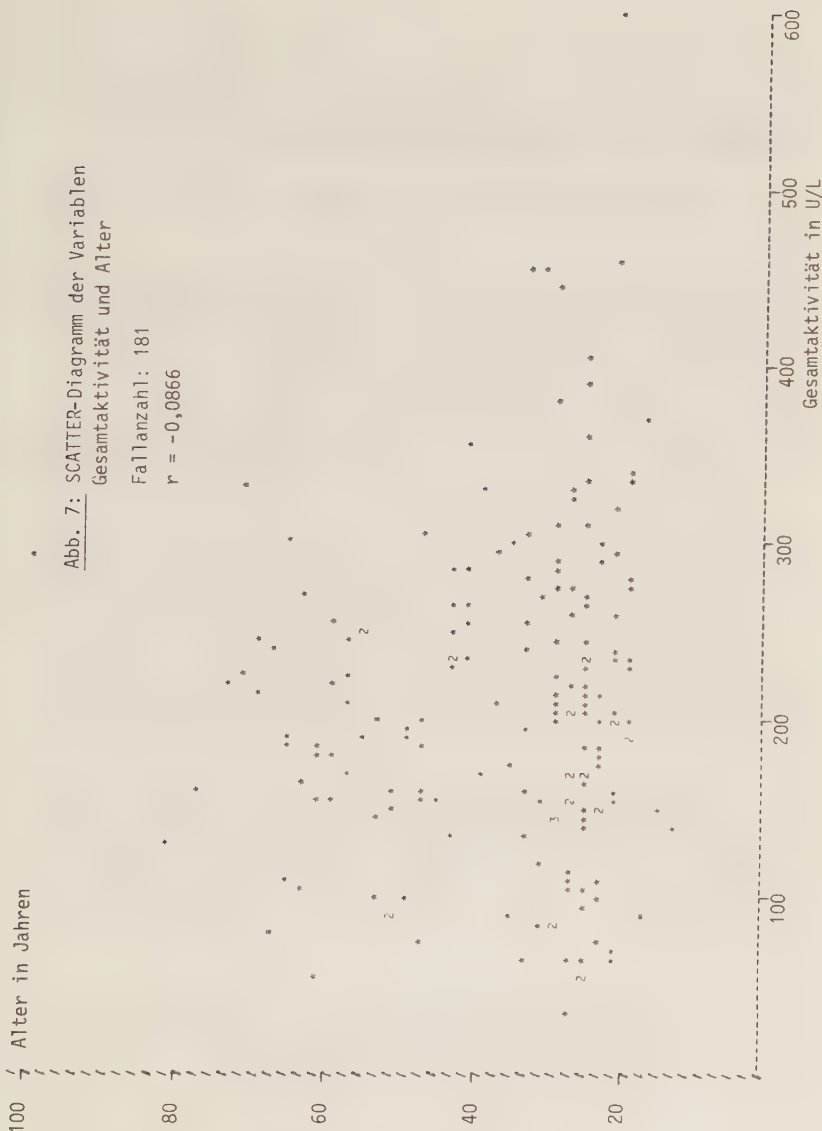
5.3.2. Prüfung einer Abhängigkeit der durch EDTA hemmbaren Aktivität vom Alter

Für die Variablen EDTA hemmbare Aktivität und Alter errechnet sich ein Korrelationskoeffizient von $r = - 0,1135$. Dieser Wert ist nicht signifikant von Null verschieden. Die Annahme einer Abhängigkeit beider Variablen ist hinsichtlich der Stichprobenwerte von $n = 97$ auszuschließen (vgl. Abb. 7).

Abb. 7: SCATTER-Diagramm der Variablen
Gesamtkreativität und Alter

Fallanzahl: 181

$r = -0,0866$



6. DISKUSSION

VERGLEICH DER AKTIVITÄTSVERTEILUNG DER UNTERSUCHTEN VIET- NAMESEN MIT ANDEREN ASIATISCHEN KOLLEKTIVEN

Eine Untersuchung von 799 nicht verwandten westdeutschen Probanden mittels der Anti-ChE-Technik ergab eine dreigipfelige Verteilung der Aktivität der menschlichen Serumparaoxonase. Dabei ließen sich 57,9 % der Versuchspersonen der niedrigen Aktivitätsgruppe zuordnen, 36,1 % der mittleren und 6,0 % der hohen Aktivitätsgruppe.

Die statistischen Auswertungen und Familienuntersuchungen ergaben, daß zwei Allele mit intermediärem Erbgang für diese Verteilung verantwortlich sind (GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, et al., 1979).

PLAYFER et al. (1976) ermittelten bei einem britischen Kollektiv eine ähnliche Verteilung, nahmen jedoch eine bimodale Einteilung der Serumpaeroxonase-Aktivität an. Sie formulierten zwei Allele auf einem autosomalen Chromosom, wobei sich der Phänotyp mit niedriger Aktivität auf ein rezessives Allel zurückführen lassen sollte, während dem Phänotyp mit der hohen Aktivität ein dominantes Allel zugrunde gelegt wurde. Die gleiche bimodale Verteilung konnten PLAYFER et al. (1976) auch bei einem indischen Kollektiv aufzeigen. Diese Ähnlichkeit der Aktivitätsverteilung scheint ethnologisch begründet zu sein. Nach der Rassensystematik der Menschheit von SCHWIDETZKY (1974) werden weite Teile Indiens der Indiden-Rasse zugerechnet, welche der Großrasse der Europiden untergeordnet ist.

Bei afrikanischen und anderen asiatischen Probanden gelang PLAYFER jedoch kein Nachweis von deutlich abgegrenzten Phänotypen, etwa im Sinne einer bimodalen Verteilung.

Die Verteilungskurven von Personen aus Kenia und insbesondere aus Nigeria zeigen, daß hohe Aktivitäten weitaus am häufigsten vertreten sind. Abweichend davon wurde bei Malaien (71 Personen) und Chinesen (249 Personen) eine Verteilung mit relativ wenig niedrigen sowie hohen Aktivitäten bei starkem Überwiegen einer mittleren Aktivitätsgruppe gefunden.

Das Histogramm der untersuchten Seren von 181 Vietnamesen gleicht optisch dem Verteilungsbild der Chinesen (vgl. Abb. 8). Ein direkter zahlenmäßiger Vergleich beider Aktivitätsverteilungen kann jedoch nicht durchgeführt werden, da PLAYFER unter anderen Versuchsbedingungen gearbeitet hat. Unter den gleichen Versuchsbedingungen wie hier bestimmte OMURO (1980) die Serumparaoxonase-Aktivität von 276 gesunden Japanern und ermittelte einen Durchschnittswert von 200,8 U/l. Die niedrigste Aktivität lag bei 23,3 U/l, die höchste bei 487,8 U/l.

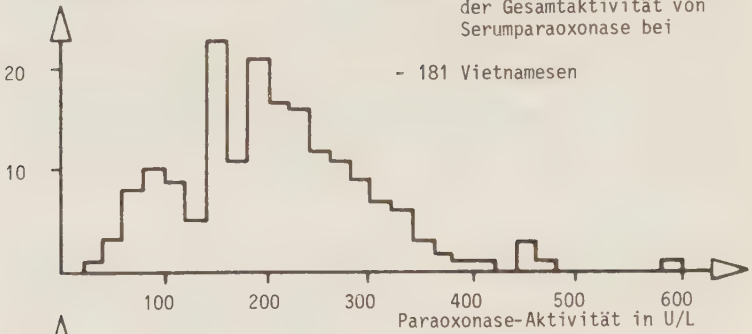
In der Verteilungskurve der Japaner findet sich eine kleine Gruppe mit niedriger Aktivität zwischen 50 und 80 U/l und ein sehr breiter mittlerer Aktivitätsbereich zwischen 100 und 350 U/l. Die Gruppe mit hohen Aktivitäten von etwa 350 bis 500 U/l ist wiederum nur mit wenigen Probanden besetzt.

Einen Vergleich der Verteilungsparameter für die Paraoxonase-Aktivität von Japanern und Vietnamesen zeigt Tabelle 6. Bemerkenswert ist hierbei der fast identische Durchschnittswert beider Kollektive.

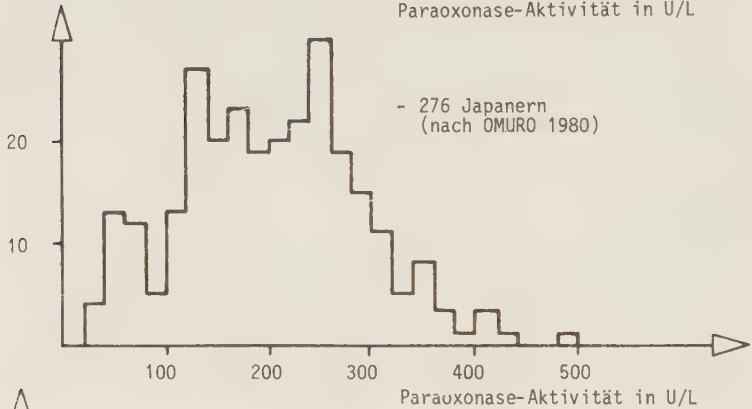
Anzahl der Personen

Abb. 8: Histogramme zur Verteilung
der Gesamtaktivität von
Serumparaoxonase bei

- 181 Vietnamesen



- 276 Japanern
(nach OMURO 1980)



- 249 Chinesen
(nach PLAYFER, 1976)

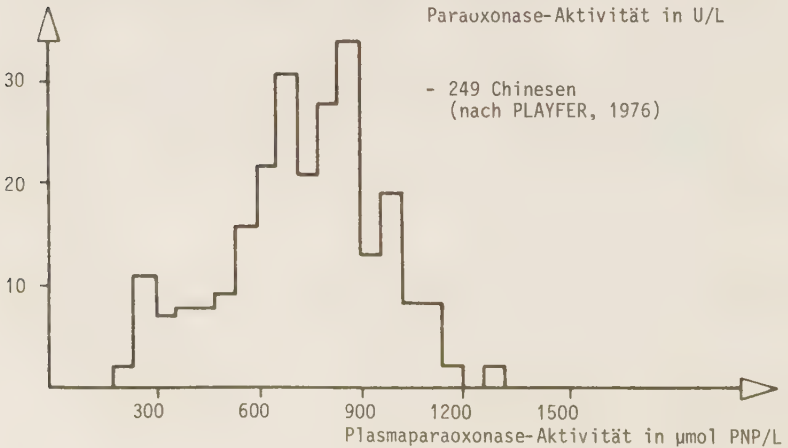


Tabelle 6

	Fallzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimal- wert	Maximal- wert
Japaner	276	200,76	86,52	23,3	487,8
Vietna- mesen	181	207,61	90,85	35,1	597,0

Zur besseren Übersicht sind in Abbildung 8 die Histogramme zur Aktivitätsverteilung des chinesischen, japanischen und vietnamesischen Kollektivs dargestellt.

Ausdrücklich sei darauf hingewiesen, daß PLAYFER unter anderen Versuchsbedingungen gearbeitet hat. Ein direkter zahlenmäßiger Vergleich der Aktivitäten des chinesischen Kollektivs mit denen der beiden anderen Volksgruppen ist daher nicht möglich. Aus diesem Grund wurde in der graphischen Darstellung des Histogramms der Chinesen eine abweichende Meßeinteilung der Plasmaparaoxonase-Aktivität zugunsten einer besseren optischen Gegenüberstellung gewählt.

Deutlich lassen die drei Histogramme eine gleiche Grundstruktur erkennen. Jedes Verteilungsbild weist einen stark ausgeprägten mittleren Aktivitätsbereich auf, bei verhältnismäßig geringer Besetzung der niedrigen und hohen Aktivitäten.

Aufgrund des starken Überwiegens der mittleren Aktivitäten der Serumparaoxonase vermutete OMURO (1980), daß das früher angenommene Zwei-Allelemodell nicht mehr zutrifft. Vielmehr scheint das Vorhandensein mindestens eines weiteren Allels für die hier gefundenen Aktivitäten verantwortlich zu sein. Zur weiteren Klärung des genetischen Modells ist jedoch eine größere Anzahl von Vergleichskollektiven erforderlich und ein geeignetes Rechenverfahren müßte gefunden werden.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Untersuchung zur Verteilung der Serumparaoxonase-Aktivität bei 181 nicht verwandten Vietnamesen bestätigt die Auswertung des japanischen Kollektivs von OMURO (1980) und mit Einschränkung auch die Messungen von PLAYFER et al. (1976) bei Chinesen. Allgemein kann gesagt werden, daß bei diesen asiatischen Volksgruppen das Verteilungsmuster ein Überwiegen der mittleren Aktivitäten der Serumparaoxonase gegenüber den niedrigen und hohen Aktivitäten erkennen läßt.

Im Gegensatz dazu fanden GELDMACHER-v. MALLINCKRODT et al. (1979) bei westdeutschen Probanden eine dreigipflige Verteilung mit einem deutlichen Übergewicht der niedrigen Aktivitäten. Dies führte zu dem Schluß, daß zwei Allele mit intermediärem Erbgang für diese Verteilung verantwortlich sind.

Zwei Allele auf einem autosomalen Chromosom mit einem dominanten und einem rezessiven Phänotyp postulierten PLAYFER et al. (1976) bei Untersuchungen von britischen und indischen Personen, die eine bimodale Verteilung zeigten. Bei dem chinesischen Kollektiv konnten PLAYFER et al. (1976) jedoch keine getrennten Phänotypen mit Sicherheit nachweisen.

Nach der Rasseneinteilung der Mongoliden von EICKSTEDT (1934) werden sowohl die Japaner als auch die Vietnamesen den Rassen der Siniden und Palämongoliden zugeordnet. Neben der gemeinsamen Abstammung beider Volksgruppen läßt das Verteilungsmuster der Vietnamesen ebenso wie die Untersuchung der Japaner von OMURO (1980) an das Vorliegen mindestens eines weiteren Allels denken.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- ALDRIDGE, W.N.: Serumesterases. 1. Two types of esterases (A and B) Hydrolysing p-nitrophenyl acetate, proprionate and butyrate, and a method for their determination.
Biochem. J. 53, 110 (1953a)
- ALDRIDGE, W.N.: Serumesterases. 2. An enzyme hydrolysing diethyl-p-nitrophenyl phosphate (E 600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera.
Biochem. J. 53, 117 (1953b)
- DIEPGEN, Th.L.: Statistische Analyse zur Genetik der menschlichen Serumparaoxonase bei verschiedenen ethnischen Gruppen.
Dissertation Erlangen, in Vorbereitung
- DUMBACH, J.: Statistische Analyse zur Genetik der menschlichen Serumparaoxonase (EC 3.1.1.2.)
Dissertation Erlangen 1976
- EICKSTEDT von, E.: Rassenkunde und Rassengeschichte der Menschheit.
Enke, Stuttgart 1934
- ERDÖS, E.G., BOGGS, L.E.: Hydrolysis of Paraoxon in mammalia blood.
Nature 190, 716 (1961)

ERDÖS, E.G., DEBAY, C.R., WESTERMANN, M.P.:

Activation and inhibition of the
arylesterase of human serum.
Nature 184, 430 (1959)

FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMELZ, W.:

Allgemeine und spezielle Pharmakolo-
gie und Toxikologie. 2. Auflage
Wissenschaftsverlag: Bibliographi-
sches Institut, Mannheim, Wien,
Zürich, 1977

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., RABAST, U., LINDORF, H.H.:

Unterschiedliche Reaktion menschi-
cher Serum-Cholinesterasen mit E 600
(O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-
phosphat).
Arch. Toxikol. 25, 223 (1969)

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., BAUMGARTNER, W., PETENYI, M.,
BURGIS, H., LINDORF, H.H., METZNER, H.:

Korrelation zwischen der unterschied-
lichen Vergiftbarkeit der Serum-Cholin-
esterase durch E 600 und der Aktivität
des E 600-spaltenden-Enzym-Systems in
menschlichen Seren.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 353,
217 (1972)

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., LINDORF, H.H., PETENYI, M.,
FLÜGEL, M., FISCHER, T., HILLER, T.:

Genetisch determinierter Polymorphismus
der menschlichen Serum-Paraoxonase
(EC 3.1.1.2.).
Humangenetik 17, 331 (1973)

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., PETENYI, M., FLÜGEL, M.,
BURGIS, H.J., DIETZEL, B., NIRSCHL, H., RENNER, O.:

Zur Spezifität der menschlichen
Serum-Paraoxonase.

Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 354,
337 (1973)

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M.:

Polymorphism of human serum-paraoxo-
nase. Human genetic variation in
response to medical and environmental
agents. Pharmacogenetics and ecogenetics.
Hum. Genet., Suppl. 1, 65 (1978)

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., FLÜGEL, M.:

Zur Kinetik der Paraoxon spaltenden
Enzyme im menschlichen Serum (EC 3.1.1.2.)
Klin. Wochenschrift 56, 911 (1978)

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., HOMMEL, G., DUMBACH, J.:

On the genetics of human serum-paraoxo-
nase (EC 3.1.1.2.).
Hum. Genet. 50, 313 (1979)

HIERONYMUS, C.:

Prüfung einer Korrelation zwischen
EDTA-hemmbarer und nicht hemmbarer
Serum-Paraoxonaseaktivität bei 162
Vietnamesen.
Dissertation Erlangen 1981

KRISCH, K.:

Enzymatische Hydrolyse von Diäthyl-p-
nitrophenylphosphat durch menschl-
iches Serum.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 6, 41
(1968)

- MAIN, A.R.: The purification of the enzyme hydrolysing diethyl-p-nitrophenyl phosphate (paroxon) in sheep serum.
Biochem. J. 74, 10 (1960a)
- MAIN, A.R.: The differentiation of the A-type esterases in sheep serum.
Biochem. J. 75, 188 (1960b)
- MENHOFER, M.: Dissertation Erlangen, in Vorbereitung
- NEAL, R.A.: Enzymic mechanism of metabolism of the phosphorothioate insecticides.
Arch. intern. Med. 128, 118 (1971)
- OMURO, O.: Serum paraoxonase-Polymorphismus in Japan.
Dissertation Erlangen 1980
- PLAYFER, J.R., EZE, L.C., BULLEN, M.F., EVANS, D.A.P.: Genetic polymorphism and interethnic variability of plasma paraoxonase activity.
J. Med. Gen. 13, 337 (1976)
- POORE, R.E., NEAL, R.A.: Evidence for extrahepatic metabolism of parathion.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 23, 759 (1972)
- SCHWIDETZKY, I.: Grundlagen der Rassensystematik.
Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zürich 1974

SIEGENTHALER, W. (Hrsg.): Klinische Pathologie, 4. Auflage
Thieme Stuttgart 1979

SKRINJARIC-SPOLJAR, M., REINER, E.:

Hydrolysis of diethyl-p-nitrophenyl-
phosphate and ethyl-p-nitrophenyl-
phosphate by human sera.

Biochem. Biophys. Acta 165, 289 (1968)

WALTER, E.:

Biomathematik für Mediziner.

B.G. Teubner, Stuttgart 1975

WAMBACH, V.:

Erste Untersuchung zur Verteilung der
Serumparaoxonase-Aktivität bei Türken.
Dissertation Erlangen, in Vorbereitung

ZECH, R., ZÜRCHER, K.: Organophosphate splitting serum enzymes
in different mammals.

Comp. Biochem. Physiol. (B) 48, 427
(1974)

An dieser Stelle möchte ich Frau Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, ihre außergewöhnlich große Hilfsbereitschaft und den zu jeder Zeit freundlich erteilten Rat herzlichst danken.

Herrn Prof. Dr. H.-B. Wuermeling, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Mein Dank gilt auch Herrn Duhme für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

LEBENS LAUF

geboren am 28. 3. 1953 in Kitzingen

1959 - 62	Grundschule in Nürnberg
1962 - 72	Grundschule und Gymnasium in München
1972 - 73	Architekturstudium an der Technischen Universität München
1973 - 74	Bundeswehr
1974 - 76	Architekturstudium an der Technischen Universität München
1976	Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
1978	Ärztliche Vorprüfung
1979	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1981	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1982	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

